

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006038

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US
Number: 60/557,687
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP 2005/006038
31.03.2005

PA 1280981

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 11, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/557,687

FILING DATE: March 31, 2004

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



M. Sias

**M. SIAS
Certifying Officer**

13281 U.S. PTO

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(c).

Docket Number 250930US0X PROV

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

| LAST NAME | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |
|-----------|------------|----------------|--|
| NAKAI | Tatsuya | | Ohbu-shi, Japan |
| KANEBAKO | Makoto | | Sunto-gun, Japan |
| | | | |
| | | | |

22151 U.S. PTO
60/557687



☐ Additional inventors are named on separately numbered sheets attached hereto.

TITLE OF THE INVENTION (280 CHARACTERS MAX)

EXTERNAL PREPARATIONS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Customer Number
22850

Phone: (703) 413-3000

Fax: (703) 413-2220

ENCLOSED APPLICATION PARTS

- ☒ Specification *Number of Pages:* 21 ☐ CD(s), Number
☐ Drawing(s) *Number of Sheets:* ☒ Other (specify): Application Data Sheet; White Advance Serial Number Card

METHOD OF PAYMENT

- ☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional Filing Fees
☐ Credit card payment form is attached to cover the Provisional Filing Fees in the amount of _____
☒ The Director is hereby authorized to charge filing fees and credit any overpayment to Deposit Account Number 15-0030
- PROVISIONAL \$160.00
FILING FEE
AMOUNT

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully Submitted,

3/31/64
DATE

F D Vastine
Frédéric D. Vastine, Ph.D.

Registration Number: 27,013

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

明 細 書

外用剤

技術分野

本発明は、経皮吸収性に優れたスタチン類又はそれらの塩を有効成分とする外用剤に関する。

背景技術

ピタバスタチン、プラバスタチン等のスタチン類は、優れたHMG-C o A還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療薬（米国特許第5, 856, 336号明細書、米国特許第4, 346, 227号明細書等）及びアルツハイマー病治療薬（米国特許第6, 080, 778号明細書、米国特許第6, 472, 421号明細書、米国特許第6, 511, 800号明細書等）として有用であることが知られ、既に錠剤等の経口投与用製剤として用いられ、又は開発が進められている。また、近年では骨粗鬆症（米国特許第6, 022, 887号明細書等）等の治療にも効果があることが報告されている。

一方、これらのHMG-C o A還元酵素阻害剤は上記疾患以外に、にきび、乾癬、ふけ（米国特許第5, 730, 992号明細書、米国特許第6, 126, 947号明細書等）、体毛成長抑制（米国特許第5, 840, 752号明細書）、皮膚の老化防止（米国特許第5, 733, 558号明細書、米国特許第5, 902, 805号明細書等）等の局所作用として有用であることが知られ、外用剤としての開発が求められていた。

しかし、外用剤として開発する場合、皮膚は内部からの水分蒸散を抑制したり、外部からの異物の侵入を防御するバリア機能を有するため、皮膚から薬物を吸収させることは困難である。そのため、外用剤そのものの経皮吸収性の向上が求められていた。

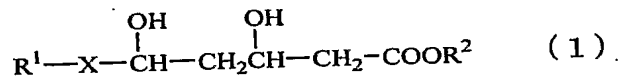
発明の開示

そこで、本発明は、スタチン類又はそれらの塩を有効成分として含有する経皮吸収性の優れた外用剤を提供することを目的とする。

本発明者は、スタチン類又はそれらの塩を含有する経皮吸収性の優れた外用剤を得るべく鋭意検討した結果、HMG-C o A還元酵素阻害剤として知られている下記一般式(1)で表される化合物にモノテルペン類を組み合わせることで、優れた経皮吸収性を有する外用剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の成分(A)及び(B)：

(A) 下記一般式(1)



[式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し；R²は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]で表される化合物又はそれらの塩、

(B) モノテルペン類

を含有する外用剤を提供するものである。

一般式(1)の化合物又はそれらの塩及びモノテルペン類を含有する本発明の外用剤は経皮吸収性に優れる。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用する一般式(1)で表される化合物又はそれらの塩は、高脂血症治療薬として有用なHMG-C o A還元酵素阻害剤として知られている化合物である。

一般式(1)においてR¹で示される環状構造を有する有機残基としては、インドリル基、インデニル基、ピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、チエノピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ナフチル基、ヘキサヒドロナフチル基、シクロヘキシル基、フェニルシリルフェニル基、フェニルチエニル基及びフェニルフリル

基が挙げられ、ヘキサヒドロナフチル基、インドリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピロリル基又はキノリル基が特に好ましい。

上記有機残基が持ち得る置換基としては、ヒドロキシ基、アルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキル基又はフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、無置換のフェニル基、ハロゲノフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基、オキシ基等が挙げられる。

これらの中で、アルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、無置換のフェニル基、ハロゲノフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基が好ましい。

アルキル基は、直鎖、分岐鎖又は環状のいずれでもよく、その炭素数は1～6が好ましく、1～4が特に好ましい。アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルフェニル基及びアルコキシフェニル基のアルキル部分についても同様である。アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

アルキルオキシアルキル基としては、炭素数2～7のものが好ましく、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

アルキルカルボニルオキシ基としては、アセチルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が、アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が、アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ基等が、アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が挙げられる。

ハロゲノフェニル基としては、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、プロ

モフェニル基、ヨードフェニル基等が挙げられる。アルキルフェニル基としては、メチルフェニル基、エチルフェニル基等が挙げられる。アルコキシフェニル基としては、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基等が挙げられる。ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基のフェニル基上の置換位置は特に限定されないが、p-一位が好ましい。

上記R¹の中で、イソプロピル基、シクロプロピル基又はp-フルオロフェニル基が特に好ましい。

R²で示される低級アルキル基とは、炭素数1～6のアルキル基を意味し、前記記載のものが挙げられる。

一般式(1)で表される化合物の塩としては、生理学的に許容し得る塩であれば特に制限されず、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、フェネチルアミン塩等の有機アミン塩、アンモニウム塩等が挙げられる。これらの中で、ナトリウム塩又はカルシウム塩が好ましく、カルシウム塩が特に好ましい。

一般式(1)の化合物としては、例えば、米国特許第4,739,073号、欧州特許出願公開第114,027号、同第367,895号、米国特許第5,001,255号、同第4,613,610号、同第4,851,427号、同第4,755,606号、同第4,808,607号、同第4,751,235号、同第4,939,159号、同第4,822,799号、同第4,804,679号、同第4,876,280号、同第4,829,081号、同第4,927,851号、同第4,588,715号の各明細書、F. G. Kathawala, Medical Research Reviews, 11, 121-146 (1991)、欧州特許出願公開第304,063号、同第330,057号、米国特許第5,026,708号、同第4,868,185号、欧州特許出願公開第324,347号、同第300,278号、米国特許第5,013,749号、同第5,872,130号、第5,856,336号、同第4,231,938号、同第4,444,784号、同第4,346,227号、同第5,354,772号、同第5,273,995号、同第5,177,080号、同第3,983,140号、日本国特許第2,648,897号、米国特許第5,260,

440号の各明細書、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 5, 437(1977)、日本国特許第2,569,746号明細書、欧州特許第304,063号明細書、米国特許第5,856,336号明細書等に記載されているものが挙げられる。

具体的には、ロバスタチン(+) - (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル(S) - 2-メチルブチレート: 米国特許第4,231,938号明細書); シンバスタチン(+) - (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブタノエート: 米国特許第4,444,784号明細書); プラバスタチン(+) - (3R, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR) - 6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S) - 2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸: 米国特許第4,346,227号); フルバスタチン((3RS, 5SR, 6E) - 7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸: 米国特許第5,354,772号明細書); アトルバスタチン((3R, 5R) - 7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-1H-ピロル-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸: 米国特許第5,273,995号明細書); セリバスタチン((3R, 5S) - エリスロー(E) - 7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸: 米国特許第5,177,080号明細書); メバスタチン(+) - (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-7-メチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル(S) - 2-メチルブチレー

ト：米国特許第3,983,140号明細書）；ロスバスタチン（7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノピリミジン)-5-イル]-（3R,5S）-ジヒドロキシー（E）-6-ヘプテン酸：米国特許第5,260,440号、日本国特許第2,648,897号の各明細書）；ピタバスタチン（（3R,5S,6E）-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシー-6-ヘプテン酸：米国特許第5,856,336号、日本国特許第2,569,746号の各明細書）又はそれらの塩が好ましく、ピタバスタチンの塩又はアトルバスタチンの塩がより好ましく、ピタバスタチンカルシウム又はアトルバスタチンカルシウムが特に好ましい。

前記化合物（1）又はその塩の含有量は、外用剤全量中0.001～20質量%が好ましく、より好ましくは0.01～10質量%、0.1～5質量%が特に好ましい。

本発明で使用するモノテルペン類とは、2個のイソプレン単位（ $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）が鎖状又は環状に結合してなる化合物の総称を意味する。モノテルペン類としては、酸素原子を有するものと有さないものがあるが、酸素原子を有するものが好ましく、酸素原子を有さないものとして、例えば、炭化水素系モノテルペンが、酸素原子を有するものとして、例えば、水酸基を有するモノテルペン、アルデヒド基を有するモノテルペン、ケトン基を有するモノテルペン、オキシド基を有するモノテルペン、カルボキシ基を有するモノテルペンが挙げられ、水酸基を有するモノテルペン又はアルデヒド基を有するモノテルペンがより好ましい。更に、モノテルペン類は、構造上、鎖状モノテルペン、単環性モノテルペン、双環性モノテルペン、変形モノテルペン等に分類できるが、鎖状モノテルペン又は単環性モノテルペンが好ましい。

鎖状モノテルペン、単環性モノテルペン、双環性モノテルペン、変形モノテルペンとしては、具体的には、シトロネロール、ネロール、ゲラニオール、リナロール、ライラックアルコール、ネロリドール等の水酸基を有する鎖状モノテルペン；シトロネラール、シトラール等のアルデヒド基を有する鎖状モノテルペン；ペリラケトン、エルシオルトジアケトン、タゲトン等のケトン基を有する鎖状モノ

ノテルペン；ローズオキシド等のオキシド基を有する鎖状モノテルペン；シトロネル酸等のカルボキシル基を有する鎖状モノテルペン；ミルセン、オシメン等の炭化水素系の鎖状モノテルペン；メントール、テルピネオール、チモール、カルバクロール、グランジオール、オイゲノール、カルベオール等の水酸基を有する単環性モノテルペン；ピクロクロシン、ペリリルアルデヒド、イリドジアール、ネプタルアクトン、シクロシトラール、サフラナール、フェランドラール、ナウクレダール等のアルデヒド基を有する単環性モノテルペン；メントン、カルボメントン、p-メントール-8-チオール-3-オン、ネペタラクトン、イリドミルメシン、ナウクレダール、カロン、イロン、ヨノン、カルボタナセトン、ピペリテノン等のケトン基を有する単環性モノテルペン；リネアチン、シネオール、ピノール、アスカリドール等のオキシド基を有する単環性モノテルペン；メントフラン、テルピネン、リモネン、テルピノレン、フェランドレン、トリシクレン等の炭化水素系の単環性モノテルペン；ボルネオール、パエオニフロリン、ピノカルベオール、ピノカンフェオール、ツイルアルコール等の水酸基を有する双環性モノテルペン；ツヨン、アンベルロン、カル-3-エン-2-オン、ベルベノン、カンフル等のケトン基を有する双環性モノテルペン；クリサンテノール- α - β -D-グルコピラノシド等のオキシド基を有する双環性モノテルペン；ツジェン、カレン、ピネン、サビネン等の炭化水素系の双環性モノテルペン；フェンチルアルコール、ノジギクアルコール等の水酸基を有する変形モノテルペン；フェンチオン、サンテノン等のケトン基を有する変形モノテルペン；フィリフォリド等のエステル基を有する変形モノテルペン；カンフェン、フェンチェン、サンテン等の炭化水素系の変形モノテルペン等が挙げられる。

上記モノテルペン類の中で、アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンが更に好ましい。アルデヒド基を有する鎖状モノテルペンとしては、シトロネラールが特に好ましく、水酸基を有する単環性モノテルペンとしては、メントール又はテルピネオールが特に好ましく、メントールが最も好ましい。

また、モノテルペン類の代わりにテルペンを含有する精油を使用することもできる。テルペンを含有する精油としては、例えば、イランイラン油（例えば、オ

イゲノール、リナロール含有)、ローズ油(例えば、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール含有)、ネロリ油(例えば、リナロール含有)、チョウジ油(例えば、オイゲノール含有)、ジャスミン油(例えば、リナロール含有)、レモン油(例えば、リモネン、ゲラニオール、シトラール、リナロール含有)、ベルガモット油(例えば、リモネン含有)、ライム油(例えば、リモネン、シトラール含有)、シトロネラ油(例えば、シトロネラール、ゲラニオール、シトロネロール含有)、レモングラス油(例えば、シトラール含有)、ペパーミント油(例えば、メントール、メントン含有)、ハッカ油(例えば、メントール含有)、スペアミント油(例えば、リモネン含有)、ヒノキ油(例えば、ピネン、リモネン、ボルネオール含有)、ショウノウ油(例えば、シネオール含有)、ペルーバルサム(例えば、ネロリドール含有)等のテルペンを含有する精油が挙げられ、シトロネラ油、ペパーミント油又はハッカ油が特に好ましい。

モノテルペン類の含有量は、本発明の外用剤全量中0.01~15質量%が好ましく、0.01~10質量%がより好ましく、0.1~10質量%が特に好ましい。モノテルペン類の含有量が0.01質量%未満では化合物(1)の経皮吸収性が向上しないおそれがあり、また15質量%を超えると皮膚刺激が生じるおそれがある。

本発明の外用剤中の化合物(1)又はその塩とモノテルペン類の質量比は、2000:1~1:1500が好ましく、1000:1~1:1000がより好ましく、50:1~1:1000が特に好ましい。

尚、上記モノテルペン類の代わりに、ステアリン酸等の飽和脂肪酸、オレイン酸等の不飽和脂肪酸、アジピン酸ジイソプロピル等のエステル、モノオレイン酸ソルビタン等の界面活性剤、尿素等の角質軟化剤、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、 α -シクロデキストリン等の環状多糖類、ジフェニルアミン等のアミン、L-アルギニン酸等のアミノ酸及びクロタミトン等のケトンの吸収促進剤を配合しても経皮吸収性の向上は認められなかった。

水は、本発明の外用剤中にバランス量含有する。その含有量は外用剤全量中0.01~90質量%が好ましく、1~80質量%がより好ましく、10~70質量%が特に好ましい。

本発明の外用剤のpHは7～10が好ましく、7～9がより好ましく、7～8.5が特に好ましい。

本発明の外用剤には、本発明の効果を損なわない範囲で、通常医薬組成物に使用される他の任意成分を加えることができる。このような任意成分としては、例えば、溶媒、水溶性高分子、界面活性剤、安定化剤、pH調整剤、架橋剤、粘着剤、粘着付与剤、可塑剤、基剤等が挙げられる。

溶媒としては、ベンジルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等の一価のアルコール、濃グリセリン、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、ポリプロピレングリコール2000等の多価アルコールが挙げられる。

水溶性高分子としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、白糖等の多糖類、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の合成高分子等が挙げられる。

界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。

安定化剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のフェノール性化合物、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性化合物、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石けん、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、レシチン、EDTA等のキレート剤が挙げられる。

pH調整剤としては、リン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒

石酸、フタル酸、それらのアルカリ金属等の塩、グリシン、水酸化ナトリウム等が挙げられる。更に、ブリットン-ロビンソン (Britton-Robinson) 緩衝液、クラーク-ループズ (Clark-Lubs Buffer) 緩衝液、コルトフ (Koltzoff Buffer) 緩衝液等を用いてもよい。

架橋剤としては、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、カリウムミョウバン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、含水ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト等が挙げられる。

粘着剤としては、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸又はその塩、カルボキシメチルセルロース又はその塩、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、イソプレンゴム、スチレン・ブタジエン・スチレン共重合体、アクリル系ポリマー (2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸から選ばれる2種以上からなる共重合体)、ジメチルポリシロキサン等が挙げられる。

粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油溶性フェノール樹脂系等の粘着付与剤を挙げることができる。

可塑剤としては、流動パラフィン、スクワラン等を挙げることができる。

基剤としては、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、アラビアガム、トラントガム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デンプン、カオリン、酸化チタン等が挙げられる。

本発明の形態は、外用剤であれば限定されるものではなく、例えば、液剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、軟膏剤、パップ剤、プラスター剤等が挙げられる。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に

限定されるものではない。

実施例 1 〔液剤〕

(1) ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部をポリエチレングリコール 400 5 質量部に溶解した後、エタノール 30 質量部、L-メントール (L-メントール・高砂香料社製) 2 質量部を加え攪拌した。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906 1.3 質量部に熱精製水 16 質量部を添加・冷却した後、これを (1) に加え、次いで Britton-Robinson 緩衝液 (pH7) を加え全量を 100 質量部とし、本発明の液剤を得た。

実施例 2 〔液剤〕

L-メントールの配合量を 5 質量部に換える以外は実施例 1 と同様にして、本発明の液剤を得た。

実施例 3 〔液剤〕

(1) ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部をポリエチレングリコール 400 5 質量部に溶解した後、エタノール 30 質量部、テルピネオール (テルピネオール・和光純薬工業社製) 2 質量部を加え攪拌した。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906 1.3 質量部に熱精製水 16 質量部を添加・冷却した後、これを (1) に加え、次いでリン酸 0.01 質量部及び Britton-Robinson 緩衝液 (pH7) を加え全量を 100 質量部とし、本発明の液剤を得た。

実施例 4 〔液剤〕

テルピネオールをシトロネラル (3, 7-ジメチルー6-オクテナール・和光純薬工業社製) に換える以外は実施例 3 と同様にして、本発明の液剤を得た。

実施例 5 〔液剤〕

(1) アトルバスタチンカルシウム 0.1 質量部をポリエチレングリコール 400 5 質量部に溶解した後、エタノール 30 質量部、L-メントール 2 質量部を加え攪拌した。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906 1.3 質量部に熱精製水 16 質量部を添加・冷却した後、これを (1) に加え、次いでリン酸 0.03 質

量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、本発明の液剤を得た。

比較例1 [液剤]

メントールを配合しない以外は実施例1と同様にして液剤を得た。

比較例2 [液剤]

(1) ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール4005質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、ステアリン酸(ステアリン酸NAA-175、日本油脂社製) 2質量部を加え攪拌した。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いで2mol/L水酸化カリウム水溶液0.39質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、液剤を得た。

比較例3～6、8、9、11 [液剤]

ステアリン酸をオレイン酸(オレイン酸・日本油脂社製)[比較例3]、アジピン酸ジイソプロピル(アジピン酸ジイソプロピル・日本サーファクタント社製)[比較例4]、モノオレイン酸ソルビタン(ニッコールSO-10・日本サーファクタント社製)[比較例5]、尿素(尿素・高杉製薬社製)[比較例6]、 α -シクロデキストリン(セルデックス・日本食品化工社製)[比較例8]、ジフェニルアミン(ジフェニルアミン・関東化学社製)[比較例9]、クロタミトン(クロタミトン・金剛化学社製)[比較例11]に換える以外は比較例2と同様にして、各液剤を得た。

比較例7 [液剤]

(1) ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール4005質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、ステアリン酸マグネシウム(ステアリン酸マグネシウム・日本油脂社製) 2質量部を加え攪拌した。

(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いでリン酸0.06質量部、2mol/L水酸化カリウム水溶液0.03質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、液剤を得た。

比較例 10 [液剤]

テルピネオールをL-アルギニン (L-アルギニン・関東化学社製) に換える以外は実施例 3 と同様にして液剤を得た。

比較例 12 [液剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例 5 と同様にして液剤を得た。

試験例 1

調製した液剤の皮膚透過性を次法により測定した。

(1) 上記実施例 1～5 及び比較例 1～12 で得た液剤の各々 1 g に水 9 g を加えてよく振り混ぜた後、液剤の pH を 25℃にて pH メーター (堀場製作所: F-24) により測定した。

(2) 調製した液剤をドナー溶液とし、Britton-Robinson 緩衝液 (pH 7) をレセプター溶液とした。透過膜は Wistar 系ラット (雄性、8 週齢) の腹部摘出皮膚を用いた。縦型拡散セル (Franz セル) の透過部に皮膚表面をドナー側にして置き、ドナー溶液 1 mL 及びレセプター溶液 30 mL を満たした。縦型拡散セルを一定温度 (32℃) に保ち、透過実験を行った。水分の蒸発を防ぐためにドナーセル及びサンプリング口をフィルム (PARAFILM, American National Can) で覆った。2 時間毎にサンプリング口からレセプター溶液を 0.5 mL を採取し、新しいレセプター溶液を 0.5 mL 補充した。

採取したレセプター溶液に tert-ブチルメチルエーテルを加えてピタバスタチン又はアトルバスタチンを抽出後、HPLC 法 (内標準物質: (E)-3(R), 5(S)-ジヒドロキシー-7-(2'-イソプロピル-4'-(4"-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル)-6-ヘプテン酸、測定波長: 245 nm、カラム: Develosil ODS-HG-5、カラム温度: 40℃、移動相: 0.2 mol/L 酢酸/アセトニトリル/メタノール=60/30/10) によりピタバスタチン又はアトルバスタチンを定量した。

ピタバスタチン又はアトルバスタチンの濃度から、下記式に従って透過係数を求め、皮膚透過性を評価した。結果を表 1～3 に示す。

透過係数 (cm/h) = 定常状態におけるフラックス ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$) / ドナ

一薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)

表 1

(質量部)

| 成分名 | 実施例 | | | | | 比較例 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 |
| ピタバスタチンカルシウム | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | — | 0.5 |
| アトルバスタチンカルシウム | — | — | — | — | 0.1 | — |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 |
| ポリエチレングリコール400 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 精製水 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| リン酸 | — | — | 0.01 | 0.01 | 0.03 | — |
| 2mol/L 水酸化カリウム水溶液 | — | — | — | — | — | — |
| L-メントール | 2 | 5 | — | — | 2 | — |
| テルピネオール | — | — | 2 | — | — | — |
| シトロネラール | — | — | — | 2 | — | — |
| ステアリン酸 | — | — | — | — | — | — |
| オレイン酸 | — | — | — | — | — | — |
| アジピン酸ジイソプロピル | — | — | — | — | — | — |
| モノオレイン酸ソルビタン | — | — | — | — | — | — |
| 尿素 | — | — | — | — | — | — |
| ステアリン酸マグネシウム | — | — | — | — | — | — |
| α -シクロデキストリン | — | — | — | — | — | — |
| ジフェニルアミン | — | — | — | — | — | — |
| L-アルギニン | — | — | — | — | — | — |
| クロタミトン | — | — | — | — | — | — |
| Britton-Robinson緩衝液(pH7) | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 |
| pH (調製直後) | 7.1 | 7.0 | 6.9 | 7.0 | 6.9 | 6.9 |
| 透過係数 (10^{-4} cm/h) | 12.9 | 31.4 | 25.4 | 19.3 | 35.8 | 0.8 |

表 2

(質量部)

| 成分名 | 比較例 | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| ピタバスタチンカルシウム | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| アトルバスタチンカルシウム | — | — | — | — | — | — |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 |
| ポリエチレングリコール400 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 精製水 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| リン酸 | — | — | — | — | — | 0.06 |
| 2mol/L 水酸化カリウム水溶液 | 0.39 | 1.29 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| L-メントール | — | — | — | — | — | — |
| テルピネオール | — | — | — | — | — | — |
| シトロネラール | — | — | — | — | — | — |
| ステアリン酸 | 2 | — | — | — | — | — |
| オレイン酸 | — | 2 | — | — | — | — |
| アジピン酸ジイソプロピル | — | — | 2 | — | — | — |
| モノオレイン酸ソルビタン | — | — | — | 2 | — | — |
| 尿素 | — | — | — | — | 2 | — |
| ステアリン酸マグネシウム | — | — | — | — | — | 2 |
| α -シクロデキストリン | — | — | — | — | — | — |
| ジフェニルアミン | — | — | — | — | — | — |
| L-アルギニン | — | — | — | — | — | — |
| クロタミトン | — | — | — | — | — | — |
| Britton-Robinson緩衝液(pH7) | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 |
| pH (調製直後) | 7.1 | 7.0 | 6.9 | 6.9 | 7.0 | 7.0 |
| 透過係数 (10^{-4} cm/h) | 1.5 | 6.1 | 3.7 | 0.7 | 1.0 | 0.8 |

表 3

(質量部)

| 成分名 | 比較例 | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| ピタバスタチンカルシウム | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | — |

| | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| アトルバスタチンカルシウム | — | — | — | — | 0.1 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 |
| ポリエチレングリコール400 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 精製水 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| リン酸 | — | — | 1.26 | — | 0.03 |
| 2mol/L 水酸化カリウム水溶液 | 0.03 | 0.06 | — | 0.03 | — |
| L-メントール | — | — | — | — | — |
| テルピネオール | — | — | — | — | — |
| シトロネラル | — | — | — | — | — |
| ステアリン酸 | — | — | — | — | — |
| オレイン酸 | — | — | — | — | — |
| アジピン酸ジイソプロピル | — | — | — | — | — |
| モノオレイン酸ソルビタン | — | — | — | — | — |
| 尿素 | — | — | — | — | — |
| ステアリン酸マグネシウム | — | — | — | — | — |
| α -シクロデキストリン | 2 | — | — | — | — |
| ジフェニルアミン | — | 2 | — | — | — |
| L-アルギニン | — | — | 2 | — | — |
| クロタミトン | — | — | — | 2 | — |
| Britton-Robinson緩衝液(pH7) | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 |
| pH (調製直後) | 7.0 | 7.1 | 7.1 | 7.0 | 7.0 |
| 透過係数 (10^{-4} cm/h) | 0.7 | 1.0 | 0.9 | 1.2 | 0.9 |

L-メントール（実施例1、2）、テルピネオール（実施例3）、シトロネラル（実施例4）を配合した本発明の液剤では、ピタバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントールを配合しなかった液剤（比較例1）及びL-メントールの代わりにステアリン酸（比較例2）、オレイン酸（比較例3）、アジピン酸ジイソプロピル（比較例4）、モノオレイン酸ソルビタン（比較例5）、尿素（比較例6）、ステアリン酸マグネシウム（比較例7）、 α -シクロデキストリン（比較例8）、ジフェニルアミン（比較例9）、L-アルギニン（比較例10）、クロタミトン（比較例11）を配合した液剤では、いずれも皮膚透過性

が低かった。

また、L-メントールを配合した本発明の液剤（実施例 5）では、アトルバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントールを配合しなかった液剤（比較例 1 2）では皮膚透過性が低かった。

実施例 6 [パップ剤]

(1) ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部及び L-メントール 2 質量部をポリエチレングリコール 400 10 質量部に溶解した後、濃グリセリン 15 質量部、ポリソルベート 80 0.1 質量部、カルメロースナトリウム 4 質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 0.75 質量部、ポリアクリル酸ナトリウム 2 質量部及びポリアクリル酸部分中和物 2 質量部を加え、均一に攪拌し、油相とした。

(2) エデト酸ナトリウム 0.1 質量部及び酒石酸 0.25 質量部を精製水 35 質量部に溶解させた後、カオリン 3 質量部及び D-ソルビトール液（70%）25 質量部を加え、均一に攪拌し、水相とした。

(3) 油相に水相を加え、精製水を加え、全量を 100 質量部とした後、練合機（小平製作所社製）を用いて、10 分間練合（公転：40 rpm、自転：80 rpm）して膏体を製造した。

(4) 膏体を不織布とライナーの間に展延機（池田機械産業製）を用い厚さ 1 mm となるように展延し、本発明のパップ剤を製造した。

実施例 7 [パップ剤]

ピタバスタチンカルシウムをアトルバスタチンカルシウムに換える以外は実施例 6 と同様にして本発明のパップ剤を製造した。

比較例 1 3 [パップ剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例 6 と同様にしてパップ剤を製造した。

比較例 1 4 [パップ剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例 7 と同様にしてパップ剤を製造した。

試験例 2

(1) 実施例 6、7、比較例 1 3、1 4 で製造したパップ剤（3.5 cm × 2.0 cm）をはさみを用いて短冊状に細かく裁断し、精製水 20 mL を加え、30

分間振とうした後、25℃にてpHメーター（堀場製作所：F-24）によりpHを測定した。

（2）実施例6、7、比較例13、14で製造したパップ剤をドナー側に貼付した以外は前記記載の皮膚透過性と同様にしてピタバスタチンカルシウム又はアトルバスタチンカルシウムを定量し、透過係数を求めた。結果を表4に示す。

表4

(質量部)

| 成分 | 実施例6 | 実施例7 | 比較例13 | 比較例14 |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ピタバスタチンカルシウム | 0.5 | — | 0.5 | — |
| アトルバスタチンカルシウム | — | 0.1 | — | 0.1 |
| L-メントール | 2 | 2 | — | — |
| ポリエチレングリコール400 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 濃グリセリン | 15 | 15 | 15 | 15 |
| D-ソルビトール液 (70%) | 25 | 25 | 25 | 25 |
| カオリン | 3 | 3 | 3 | 3 |
| カルメロースナトリウム | 4 | 4 | 4 | 4 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| エデト酸ナトリウム | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| ポリアクリル酸ナトリウム | 2 | 2 | 2 | 2 |
| ポリアクリル酸部分中和物 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 酒石酸 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| ポリソルベート80 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 精製水 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 | 全量 100質量部 |
| pH (調製直後) | 7.2 | 6.9 | 7.2 | 7.0 |
| 透過係数 (10^{-4} cm/h) | 1.3 | 2.7 | 0.2 | 0.0 |

L-メントールを配合したパップ剤（実施例6）では、ピタバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントールを配合しなかったパップ剤（比較例13）では、皮膚透過性が低く、パップ剤においてもL-メントール配合による皮膚透過性の向上が認められた。また、アトルバスタチンカルシウムについても同様にL-メントールによる効果が認められた。

実施例 8 [ゲル剤]

ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部、ハッカ油 2 質量部をポリエチレングリコール 400 10 質量部に溶解し、油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー（ウルトレツツ 10 : BF GOODRICH 社製） 0.5 質量部を Britton-Robinson 緩衝液（pH 7） 40 質量部に膨潤させ、水相とした。油相に水相を添加し、当該緩衝液で全量 100 質量部として本発明のゲル剤を製造した。

実施例 9 [クリーム剤]

ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20EO） 0.5 質量部、ペパーミント油 2 質量部をポリエチレングリコール 400 10 質量部に溶解し、油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー（ウルトレツツ 10 : BF GOODRICH 社製） 0.5 質量部を Britton-Robinson 緩衝液 25 質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、当該緩衝液で全量 100 質量部として本発明のクリーム剤を製造した。

実施例 10 [プラスター剤]

（1）スチレンーイソプレンースチレン共重合体 20 質量部（日本ゼオン社製・クイントック 3570C）、脂環族飽和炭化水素樹脂（荒川化学工業社製・アルコン P-100） 35 質量部に流動パラフィン 37.5 質量部を加え、150℃に加熱、溶解させた。

（2）ピタバスタチンカルシウム 0.5 質量部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（日本サーファクタント社製・ニッコール BL-9EX） 5 質量部及びレーメントール 2 質量部を 40℃に加熱、溶解させた。

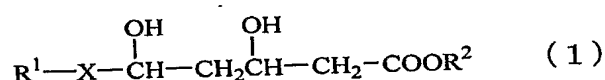
（3）（1）に（2）を加え、全体が均一になるまでガラス棒で攪拌した後、展延機にて展延、冷却し、本発明のプラスター剤を製造した。

ゲル剤（実施例 8）、クリーム剤（実施例 9）及びプラスター剤（実施例 10）のいずれの剤型も経皮吸収性に優れていた。

請 求 の 範 囲

1. 次の成分 (A) 及び (B) :

(A) 下記一般式 (1)



[式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し；R²は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]
で表される化合物又はそれらの塩、

(B) モノテルペン類

を含有する外用剤。

2. 成分 (A) が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンもしくはそれらの塩である請求項 1 記載の外用剤。

3. 成分 (A) が、ピタバスタチン又はアトルバスタチンもしくはそれらの塩である請求項 1 又は 2 記載の外用剤。

4. 成分 (A) が、ピタバスタチンカルシウム又はアトルバスタチンカルシウムである請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の外用剤。

5. モノテルペン類が、アルデヒド基を有するモノテルペン又は水酸基を有するモノテルペンである請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の外用剤。

6. モノテルペン類が、アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンである請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の外用剤。

7. アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンが、メントール、テルピネオール及びシトロネラールから選ばれる 1 種以上である請求項 6 記載の外用剤。

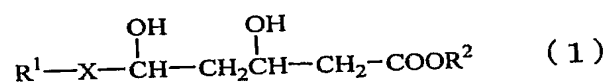
8. 成分 (A) を 0.001 ～ 20 質量%含有する請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の外用剤。

9. モノテルペン類を 0.01 ～ 15 質量%含有する請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項記載の外用剤。

要 約 書

次の成分 (A) 及び (B) :

(A) 下記一般式 (1)



[式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し；R²は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]
で表される化合物又はそれらの塩、

(B) モノテルペン類

を含有する外用剤。

本発明の外用剤は経皮吸収性に優れる。